

**Curso de Farmácia**  
**Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)**

# **Imunorregulação**

**Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes**

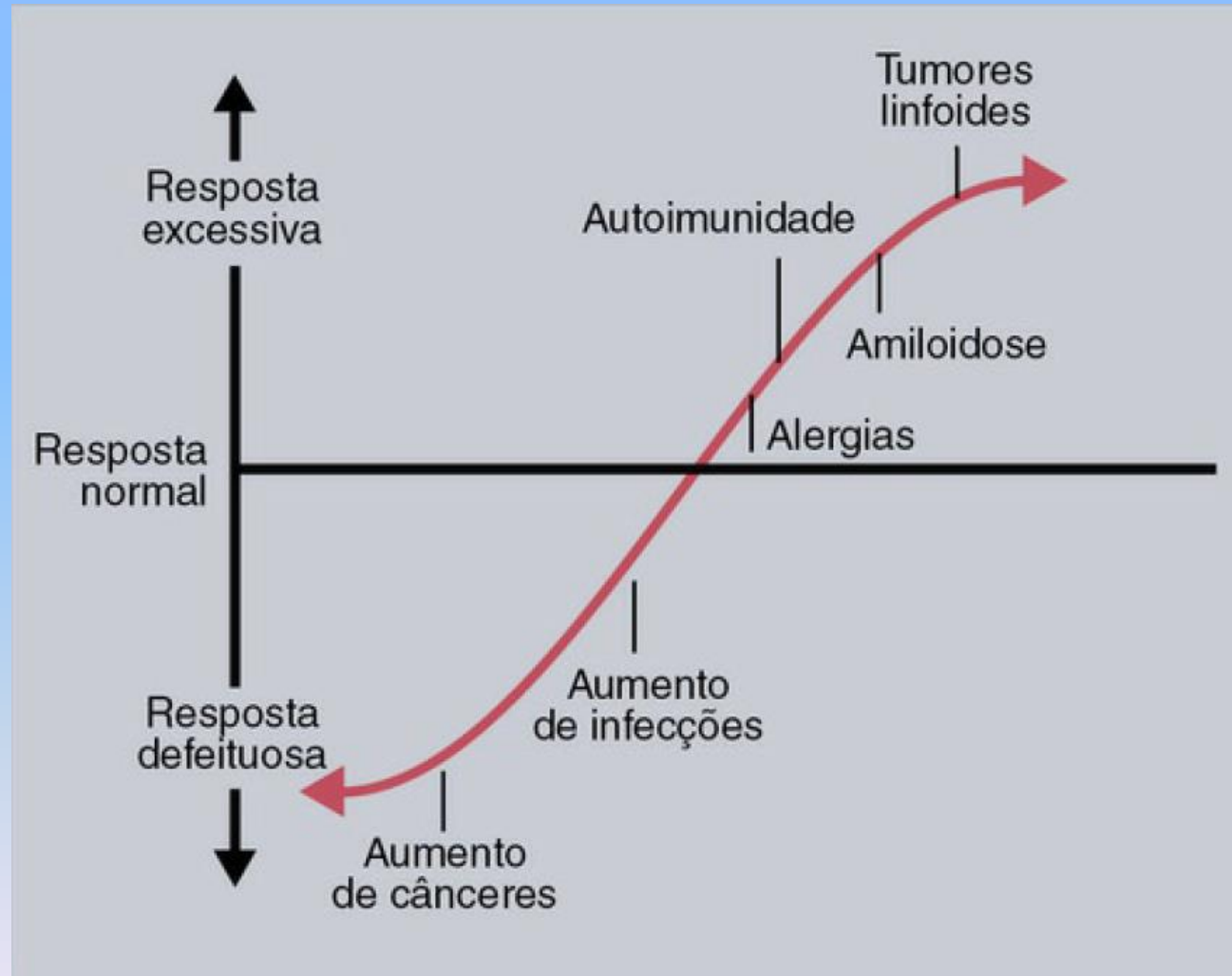
**Departamento de Imunologia**  
**Instituto de Ciências Biomédicas**  
**Universidade de São Paulo**

## ***Tópicos Essenciais da Aula***

- 1. Discutir dos mecanismos gerais de imunorregulação**
- 2. Conhecer os mecanismos de tolerância central e periférica**

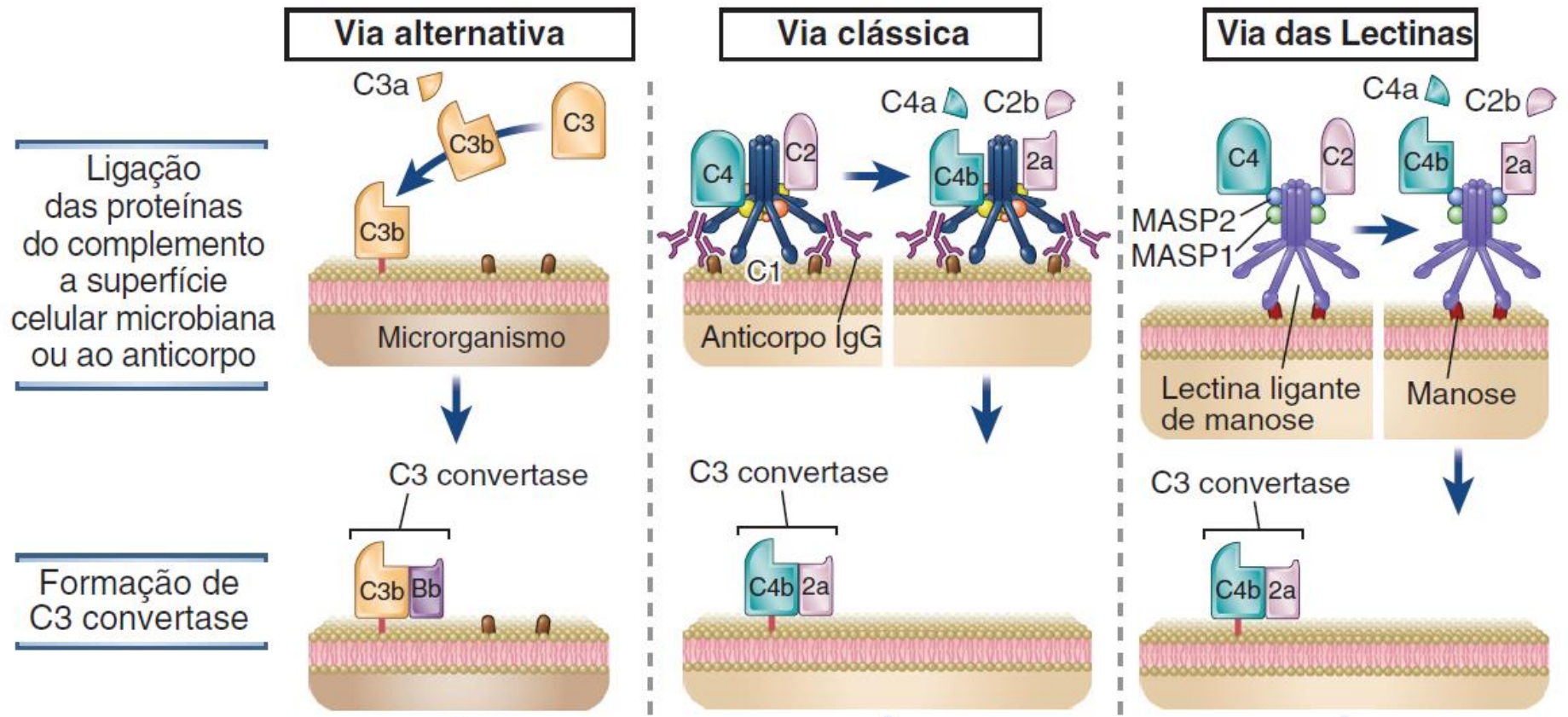
# Importância da Regulação das Respostas Imunes

**Resposta normal:**  
imunidade adequada para  
uma determinada situação,  
tanto quantitativamente  
quanto qualitativamente



# Vias de Ativação do Sistema Complemento

- **Cascata proteolítica**
- **Zimógenos (zimogênios): pró-enzimas**
- **Papel das convertases**
- **Tamanho dos fragmentos**
- **Convergem para uma etapa comum**
- **Filogeneticamente distintas**



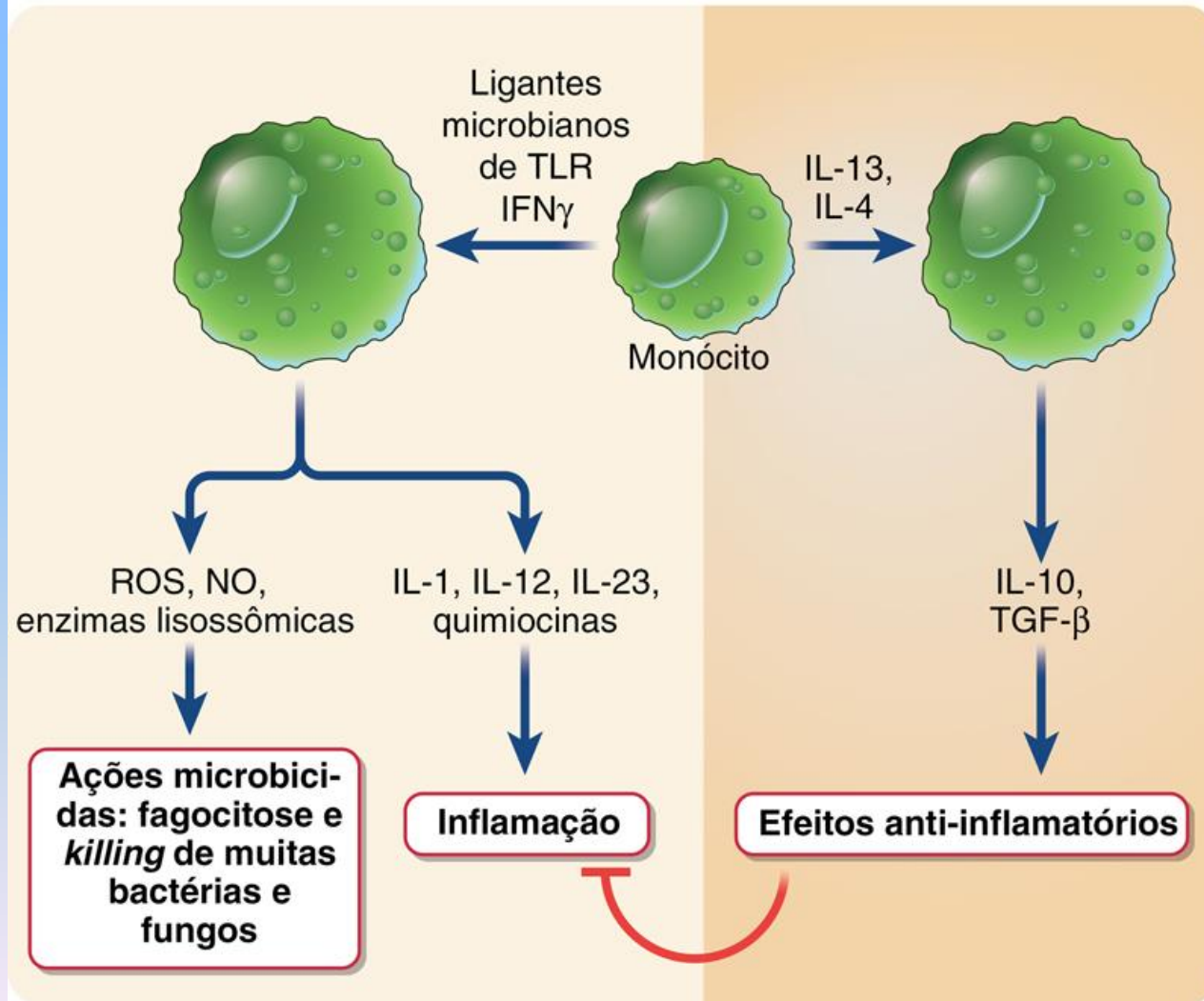
# **Reguladores do Sistema Complemento: resumo**

Inibidor de C1 (C1 INH)	C1r, C1s	Inibidor de serina protease; liga-se a C1r a C1s e os dissocia de C1q
Fator I	C4b, C3b	Serina protease; cliva C3b e C4b usando o fator H, MCP, C4BP ou CR1 como cofatores
Fator H	C3b	Liga-se a C3b e desloca Bb Cofator para clivagem de C3b mediada pelo Fator I
Proteína ligante de C4 (C4BP)	C4b	Liga-se a C4b e desloca C2 Cofator para clivagem de C4b mediada pelo Fator I
Proteína cofatora de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofator para clivagem de C3b e de C4b mediada pelo Fator I
Fator de aceleração de decaimento (DAF)	C4b2a, C3bBb	Desloca C2a de C4b e Bb de C3b (dissociação de C3 convertases)
CD59	C7, C8	Bloqueia a ligação de C9 e evita a formação de MAC

# Macrófagos M1 e M2

Macrófagos classicamente ativados (M1)

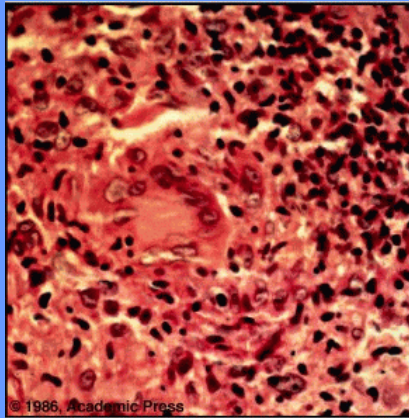
Macrófagos alternativa-mente ativados (M2)



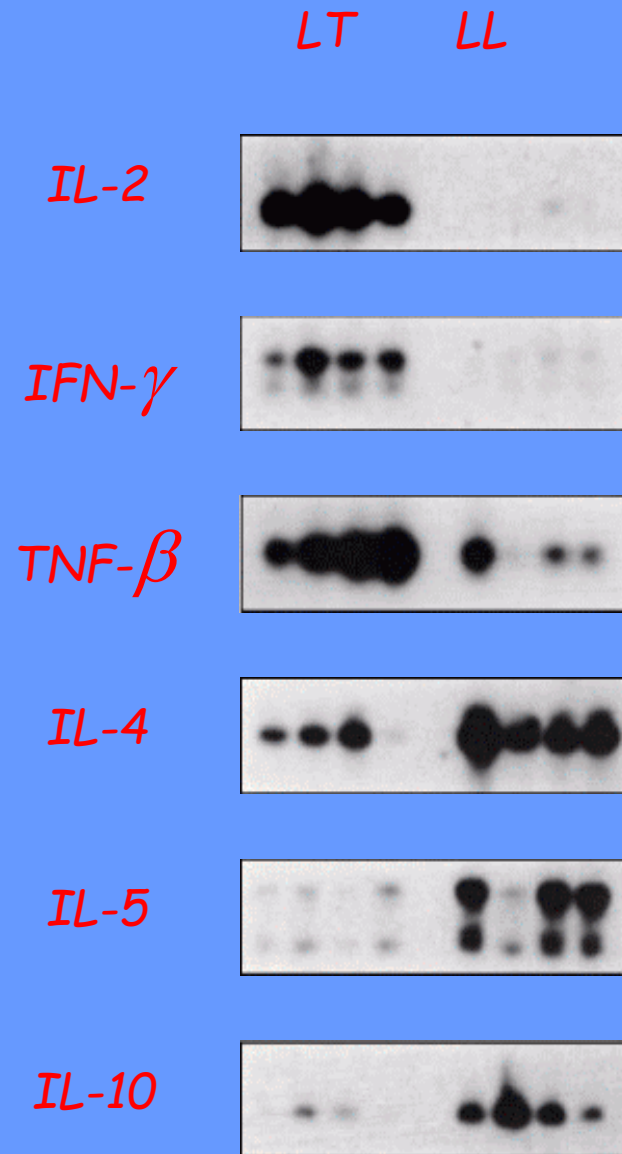
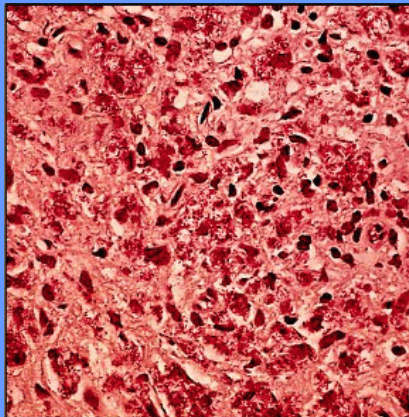


# Diferenciação de Células T auxiliares: Balanço Th1 e Th2 pode influenciar infecções

## Lepra tuberculóide (restrita)



## Lepra lepromatosa (disseminada)



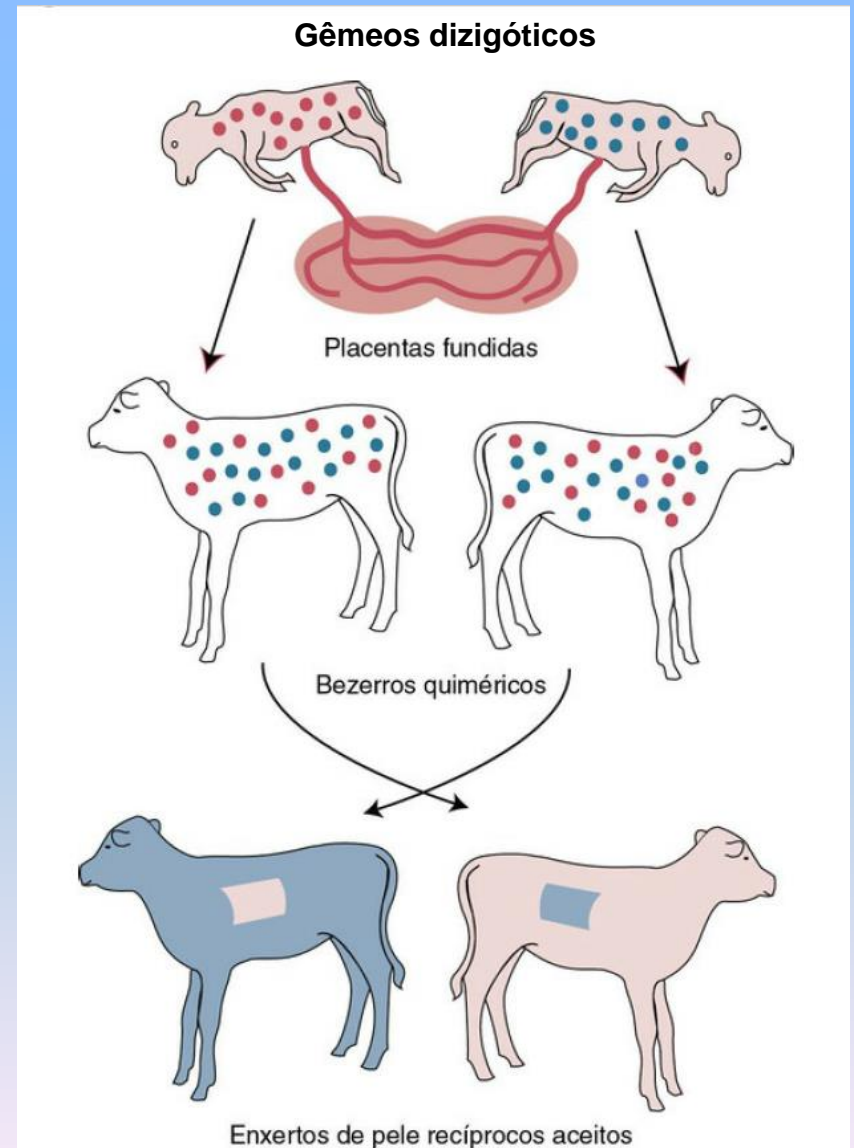
# Regulação pelo Antígeno

	IMUNIDADE	TOLERÂNCIA
Via de administração	➤ Subcutânea, intramuscular	➤ Oral, intravenosa
Forma do antígeno	➤ Moléculas complexas ➤ Apresentado por <u>APCs</u> ativadas ( <u>DCs</u> maduras)	➤ Solúvel ➤ Moléculas pequenas e simples ➤ Apresentado por <u>APCs</u> não ativadas ( <u>DCs</u> não maduras)
Dose do antígeno	➤ Dose ótima	➤ Muito alta ou muito baixa



# ***Tolerância Imunológica***

***A tolerância imunológica é definida como a não responsividade a um antígeno, induzida pela exposição prévia a este mesmo antígeno***



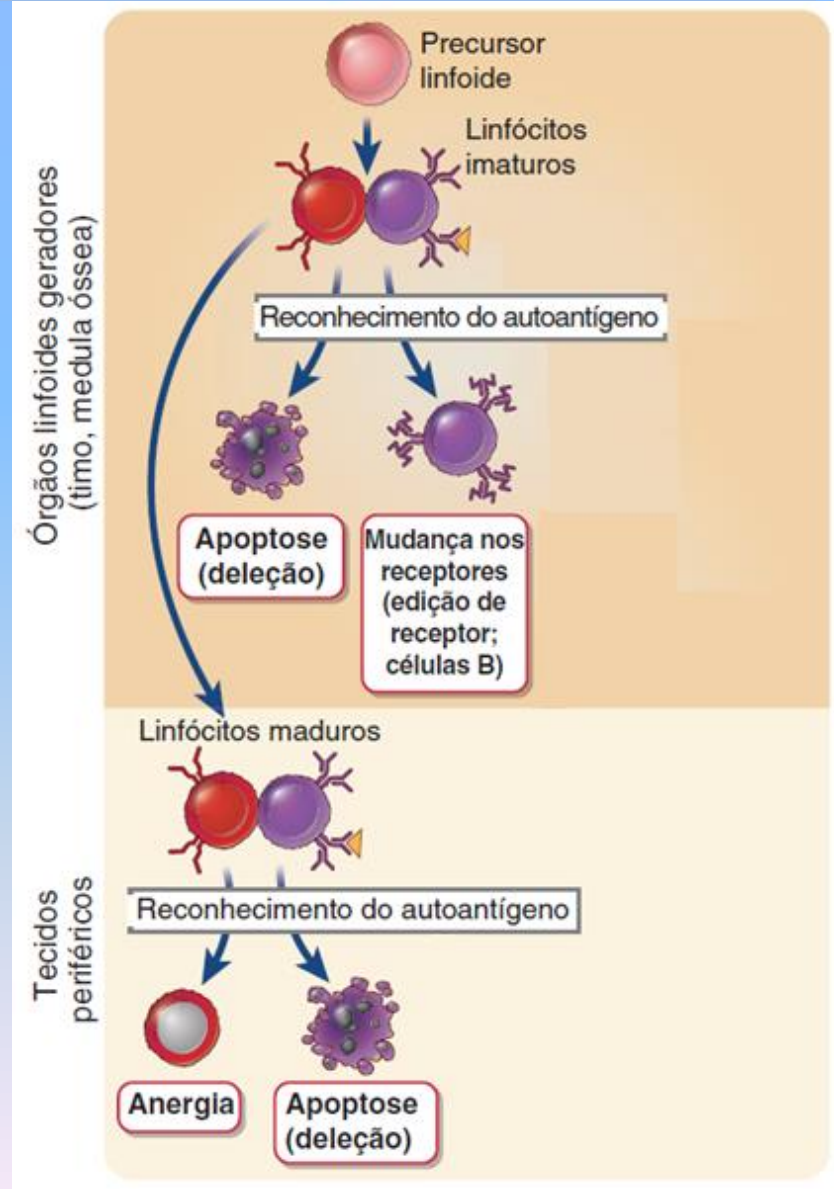
# Mecanismos de Tolerância ao Próprio

## Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

## Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.



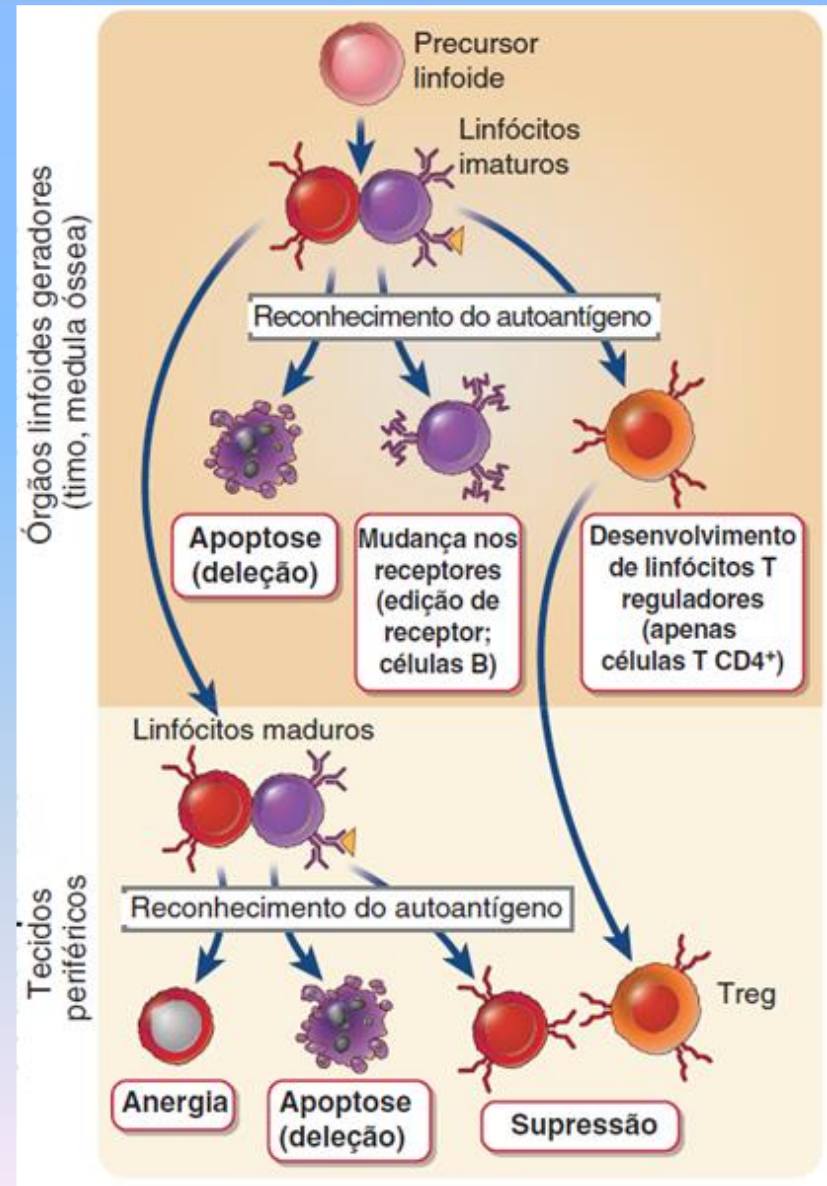
# Mecanismos de Tolerância ao Próprio

## Tolerância Central

Deleção ou anergia dos clones auto-reativos nos órgãos linfóides primários como timo e medula óssea.

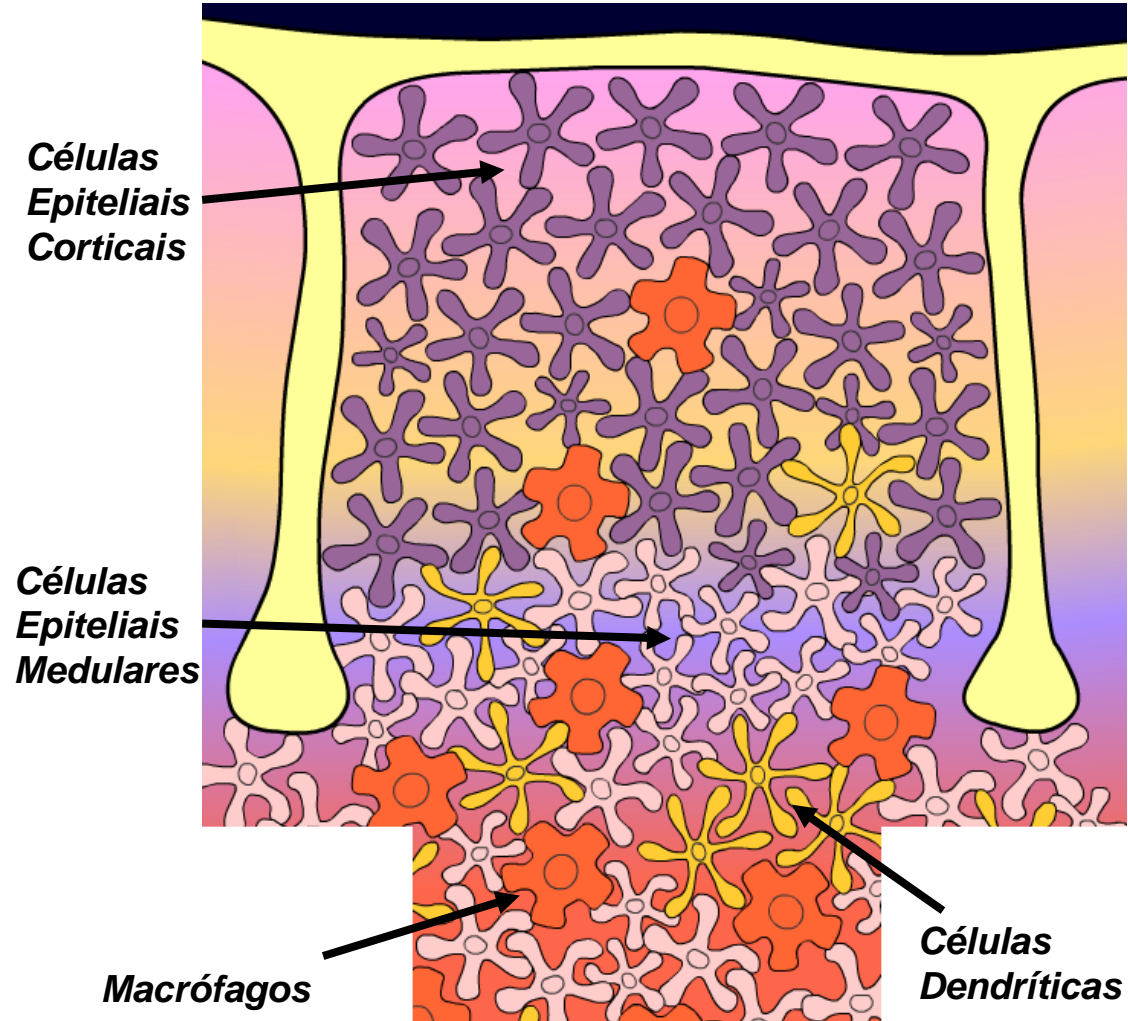
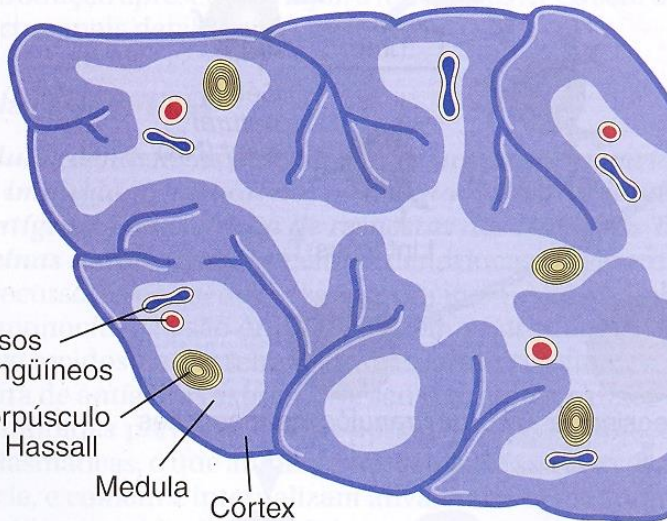
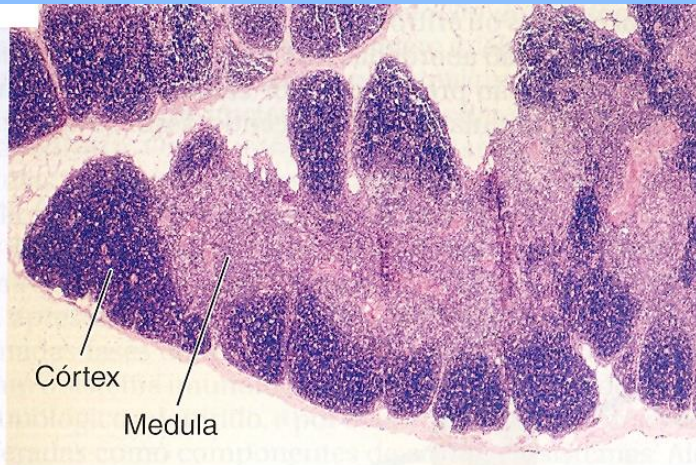
## Tolerância Periférica

Deleção ou anergia das células que reconhecem antígenos na ausência de sinais co-estimuladores.



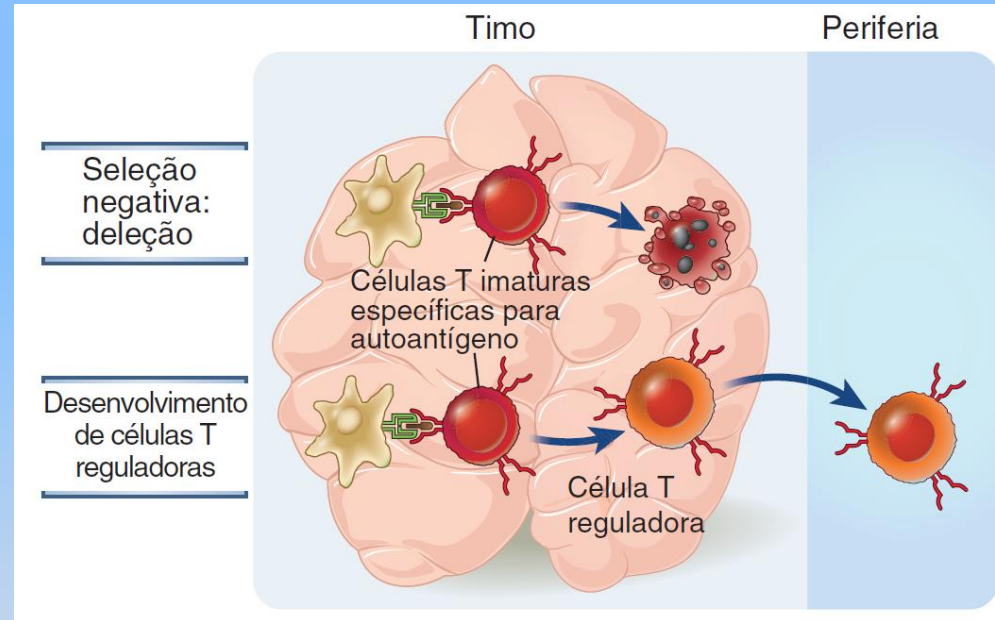


# Anatomia do Timo

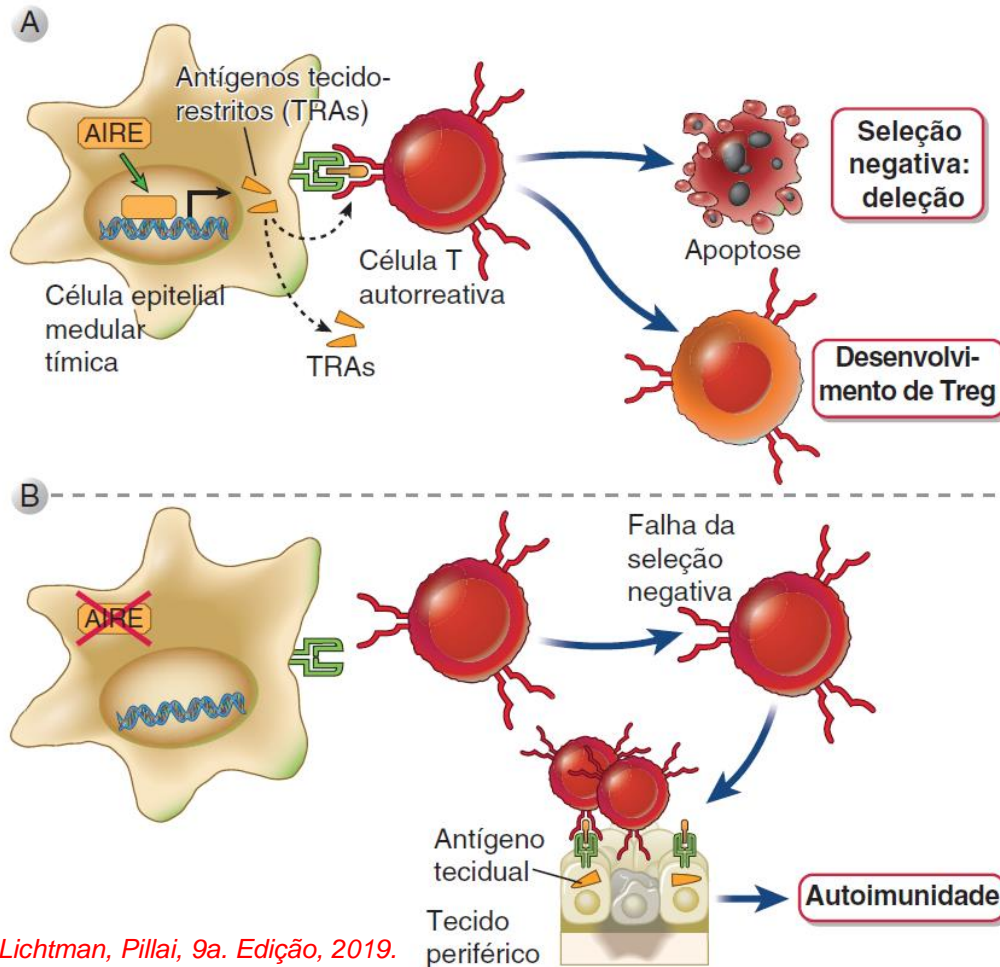


# Tolerância Central de Células T

- **Amadurecimento no timo**
- **Seleção negativa (linfócitos TCD4+ e TCD8+)**
  - Não responsividade a antígenos próprios
- **Fatores de indução da seleção negativa (antígeno próprio)**
  - Presença deste antígeno no timo (AIRE)
  - Afinidade dos receptores de células T (TCR)
- **Células T reguladoras**



# Gene “Regulador Autoimune” (AIRE)



Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

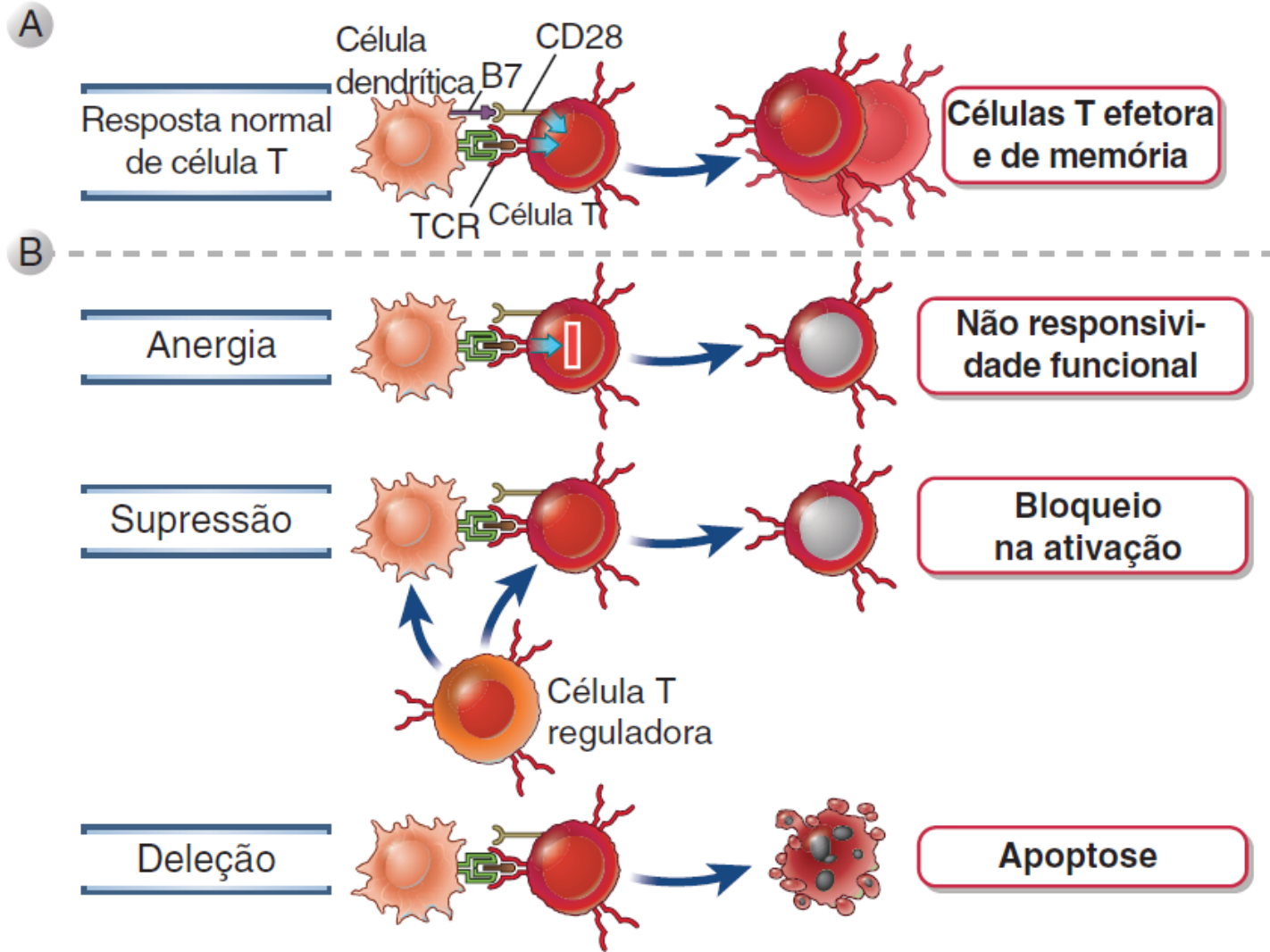
**Síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS)**

**Doença autoimune poliglandular tipo I (DAP)**

**Poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED)**

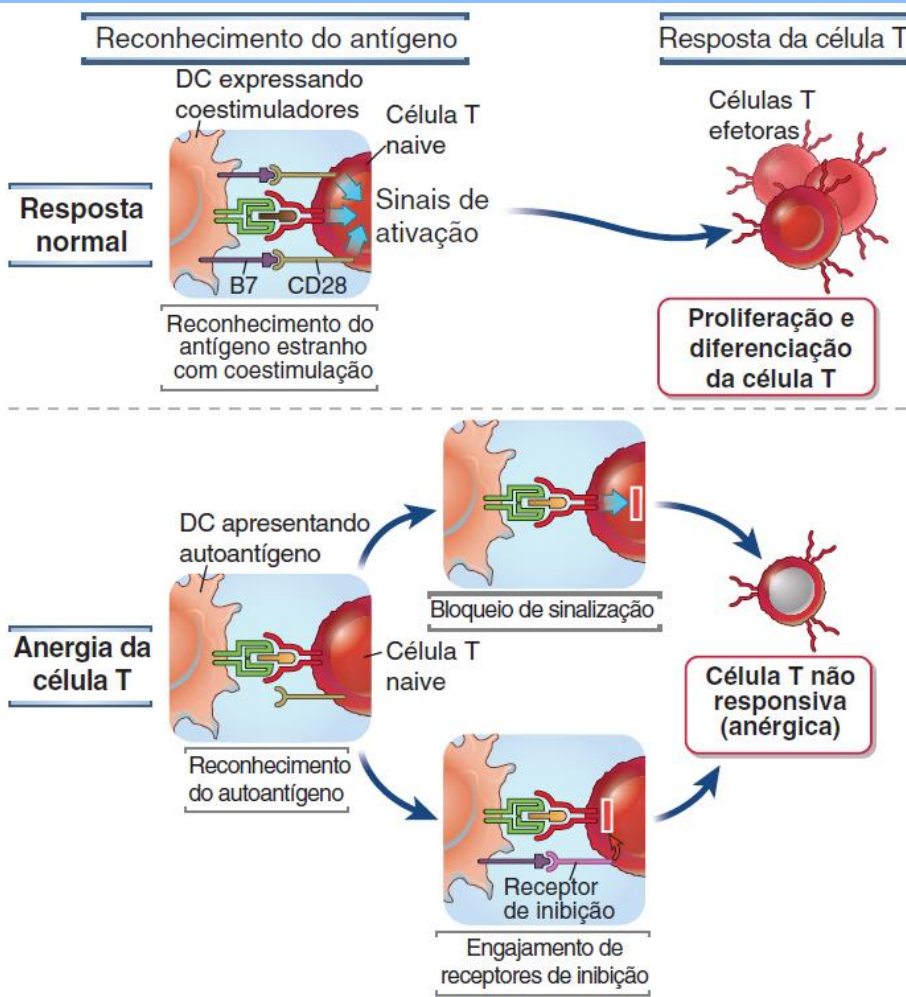


# Tolerância Periférica de Células T



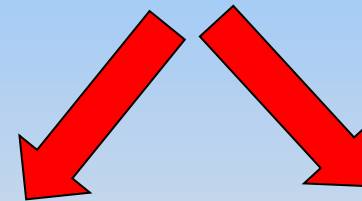
# Tolerância Periférica de Células T

## Anergia



**Apresentação de antígenos na seguintes situações:**

- **órgãos não linfóides**
- **células dendríticas imaturas ou suprimidas**
- **fases tardias da ativação**

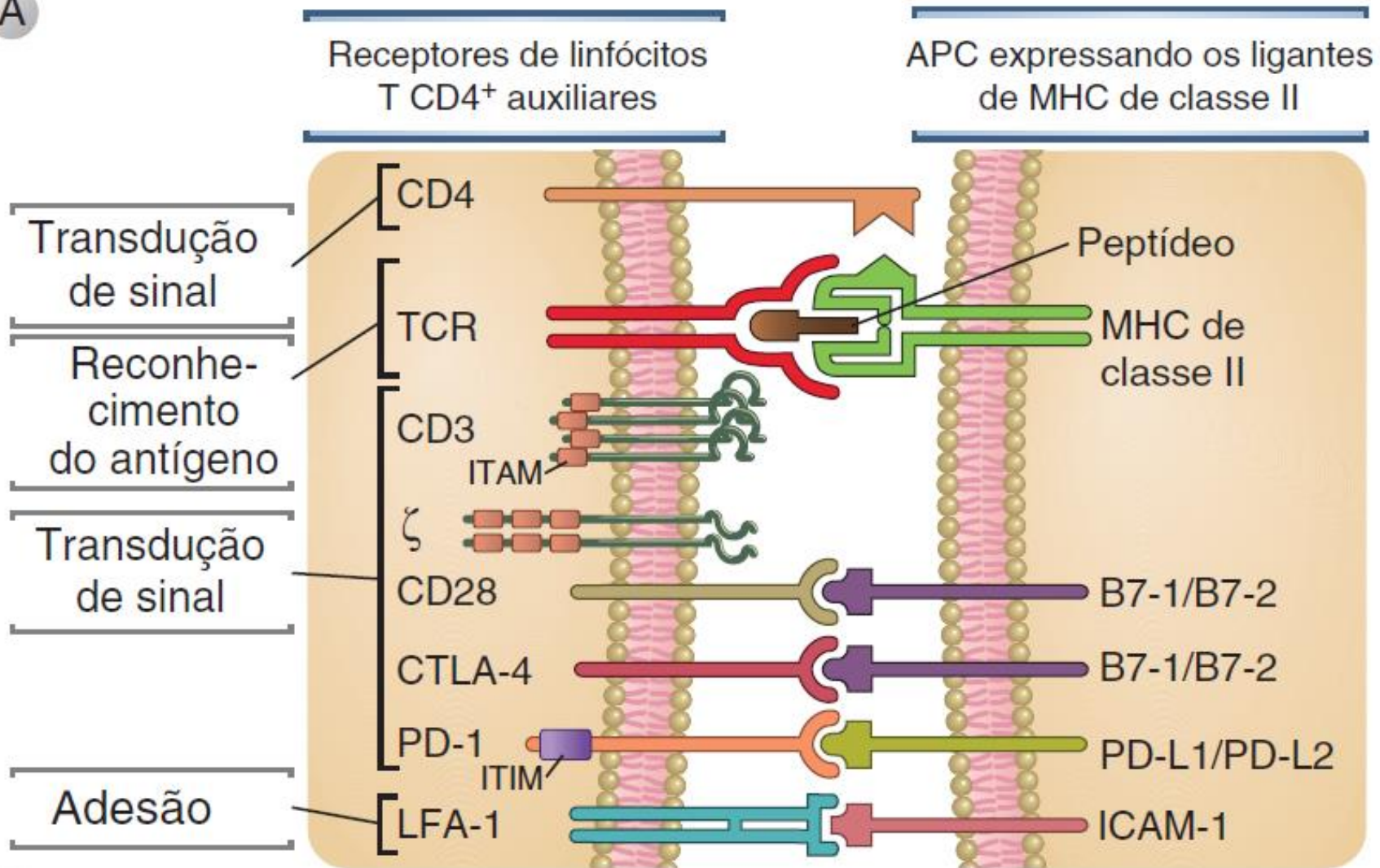


**Ausência do 2º sinal**















**Expressão de receptores de inibição (CTLA-4 ou PD1)**

# Regulação da Ativação do Linfócito T

A

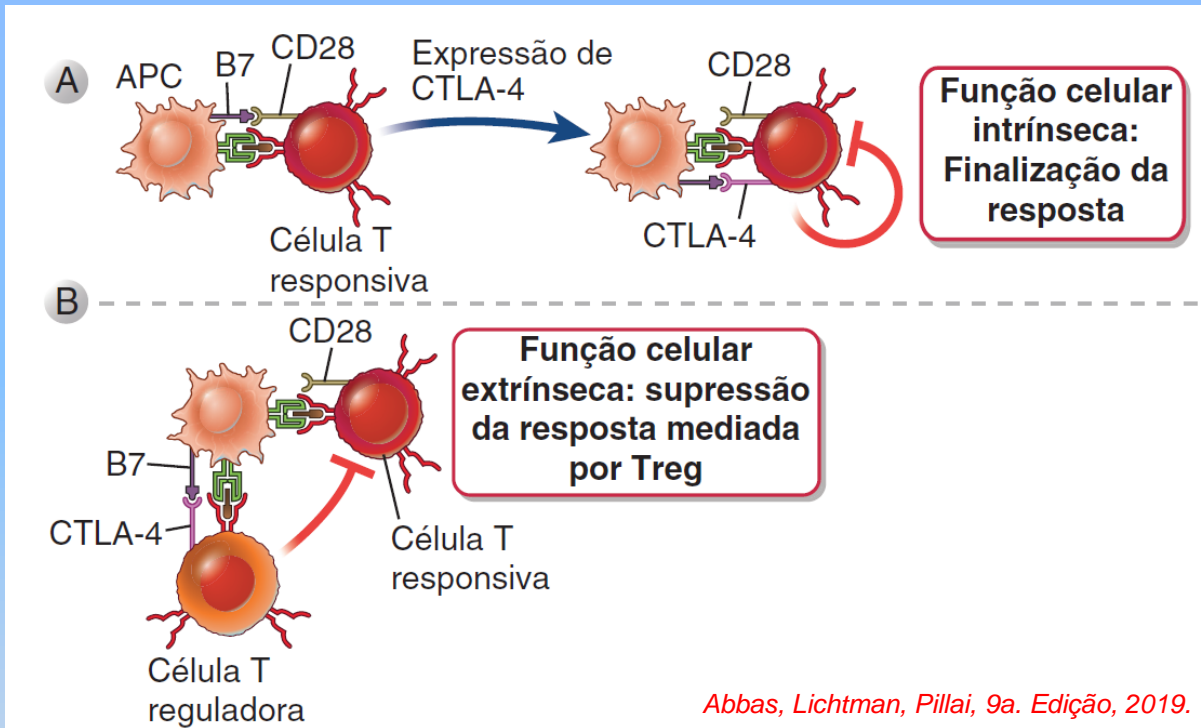


# TCR e Moléculas Acessórias

Molécula da célula T	Função	Ligante	
		Nome	Expresso em
CD3 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
$\zeta$ 	Transdução de sinal pelo complexo TCR	Nenhum	
CD4 	Transdução de sinal	MHC de classe II 	Células apresentadoras de antígeno
CD8 	Transdução de sinal	MHC de classe I 	Todas as células nucleadas
CD28 	Transdução de sinal (coestimulação)	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
CTLA-4 	Inibição	B7-1/B7-2 	Células apresentadoras de antígeno
PD-1 	Inibição	PD-L1/PD-L2 	Células apresentadoras de antígeno, células teciduais, células tumorais
LFA-1 	Adesão	ICAM-1 	Células apresentadoras de antígeno, endotélio



# Mecanismos de Ação do CTLA-4



*Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.*

## **Expressão aumentada de CTLA-4:**

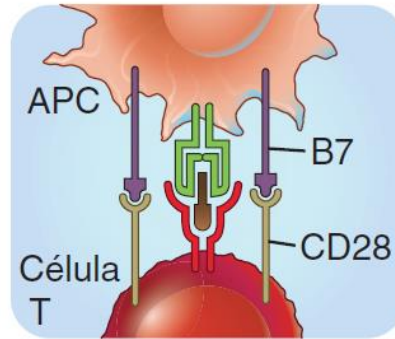
- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

## **Ausência ou mutação de CTLA-4:**

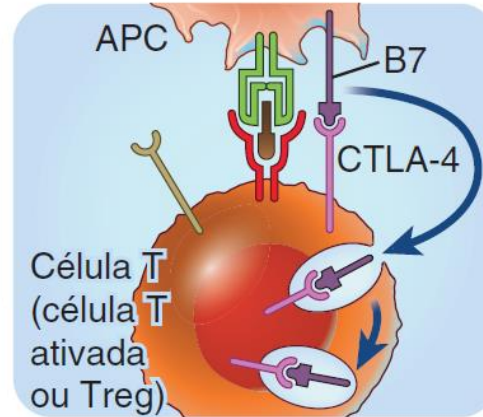
- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves

# Mecanismos de Ação do CTLA-4

Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.



Coestimulação ⇒  
Ativação de célula T



CTLA-4 bloqueia e  
remove B7 ⇒ ausência  
de coestimulação ⇒ não  
responsividade da célula T

## Expressão aumentada de CTLA-4:

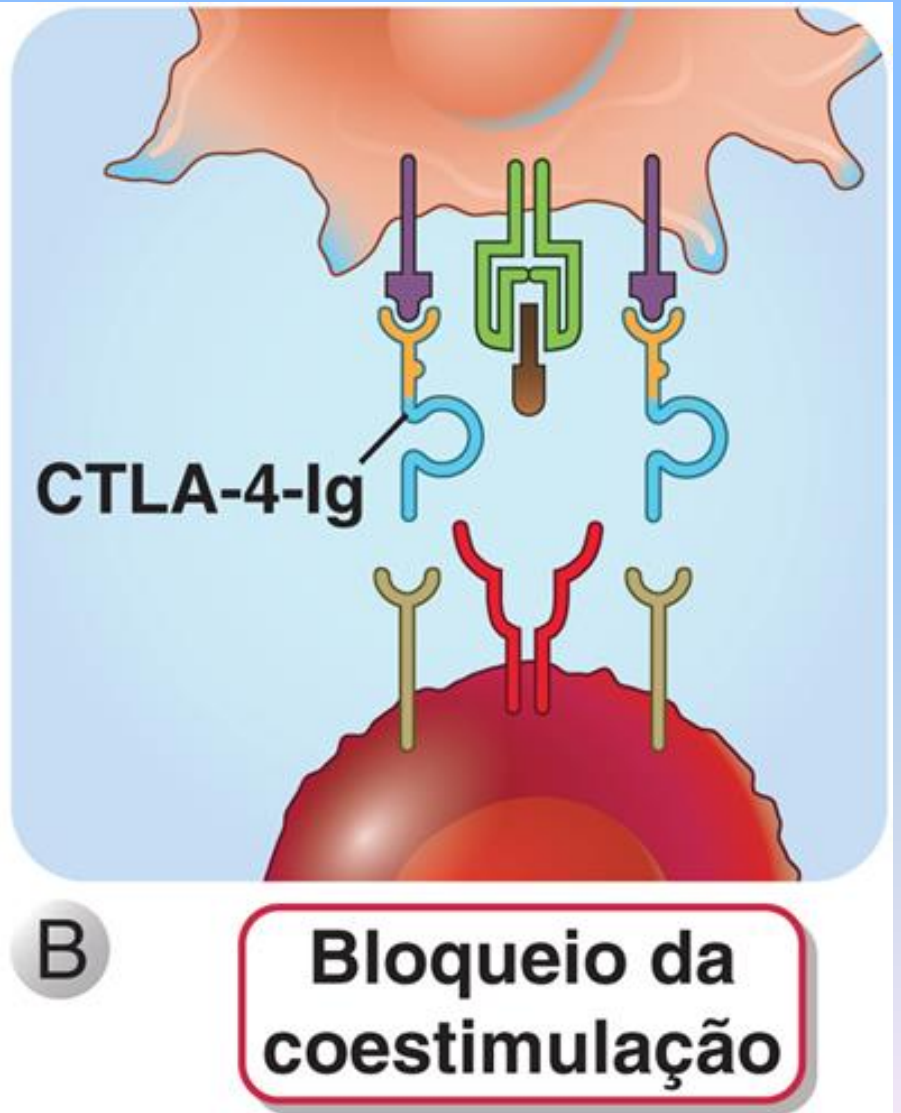
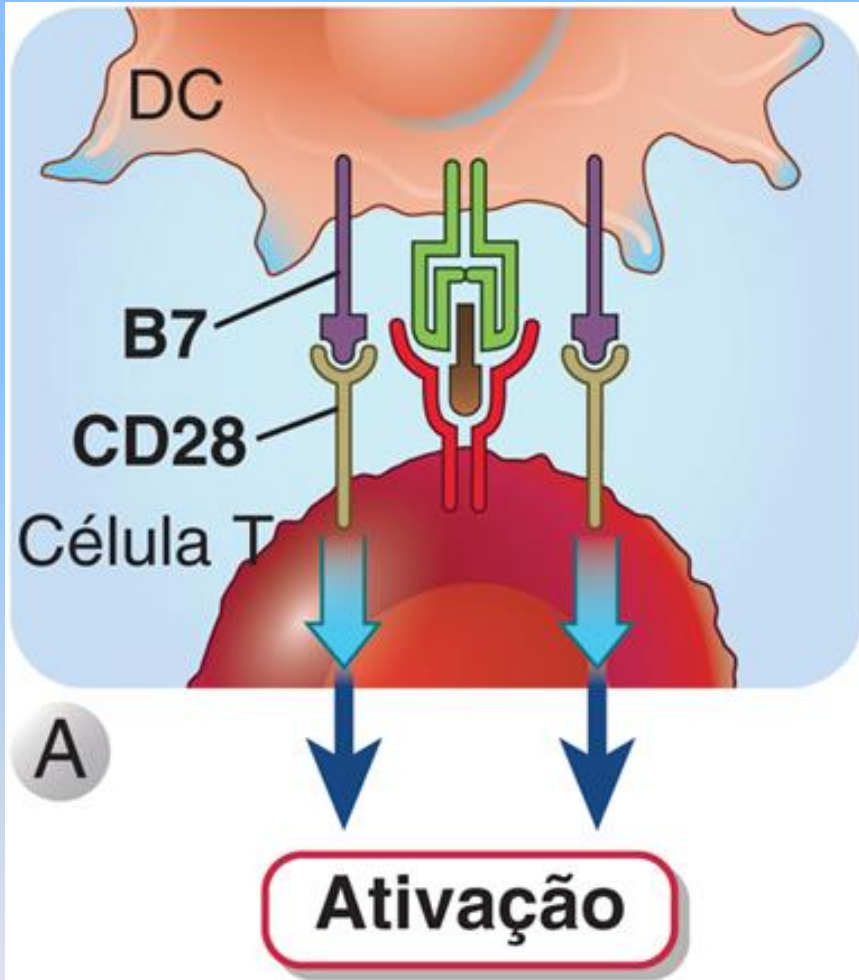
- células T que escapam da tolerância central
- alguns dias após ativação das células T

## Ausência ou mutação de CTLA-4:

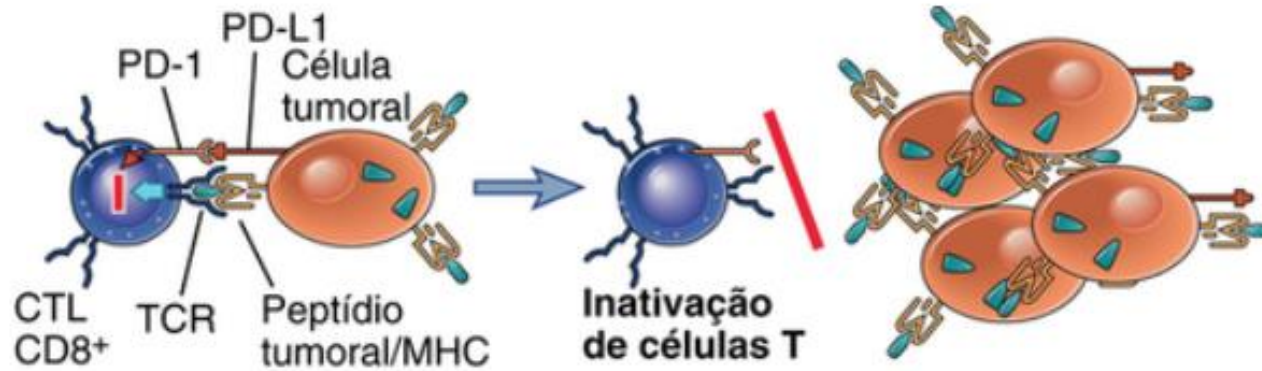
- ativação descontrolada de linfócitos
- aumento maciço de baço e linfonodos
- autoimunidade sistêmica
- polimorfismos estão associados a diabetes tipo 1 e doença de Graves



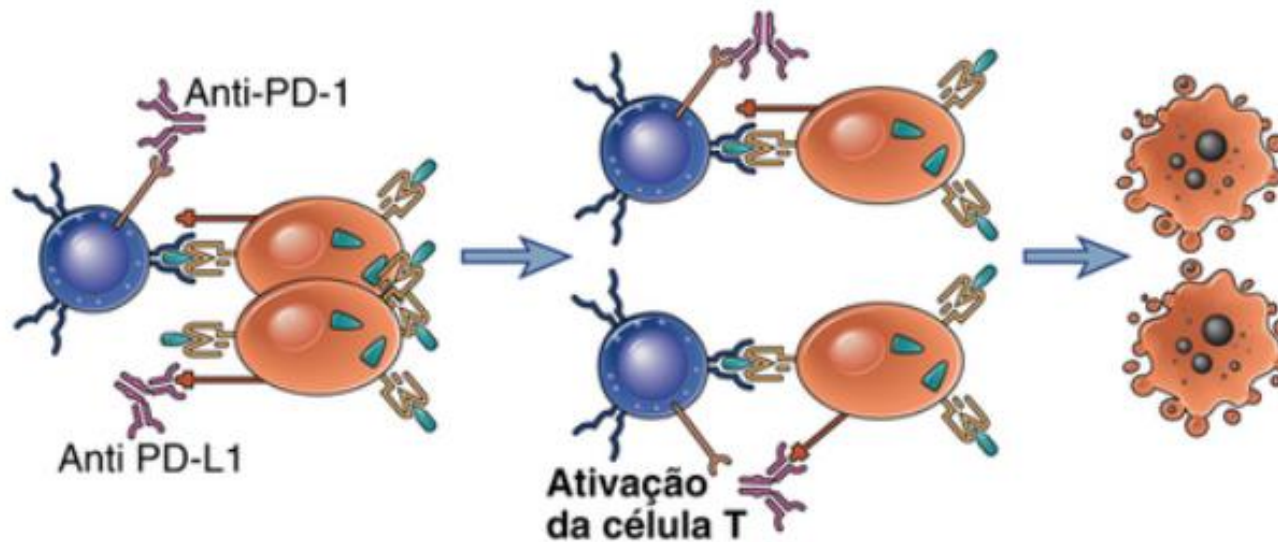
# Bloqueio de B7/CTLA-4



# Bloqueio de PD1/PD-L1

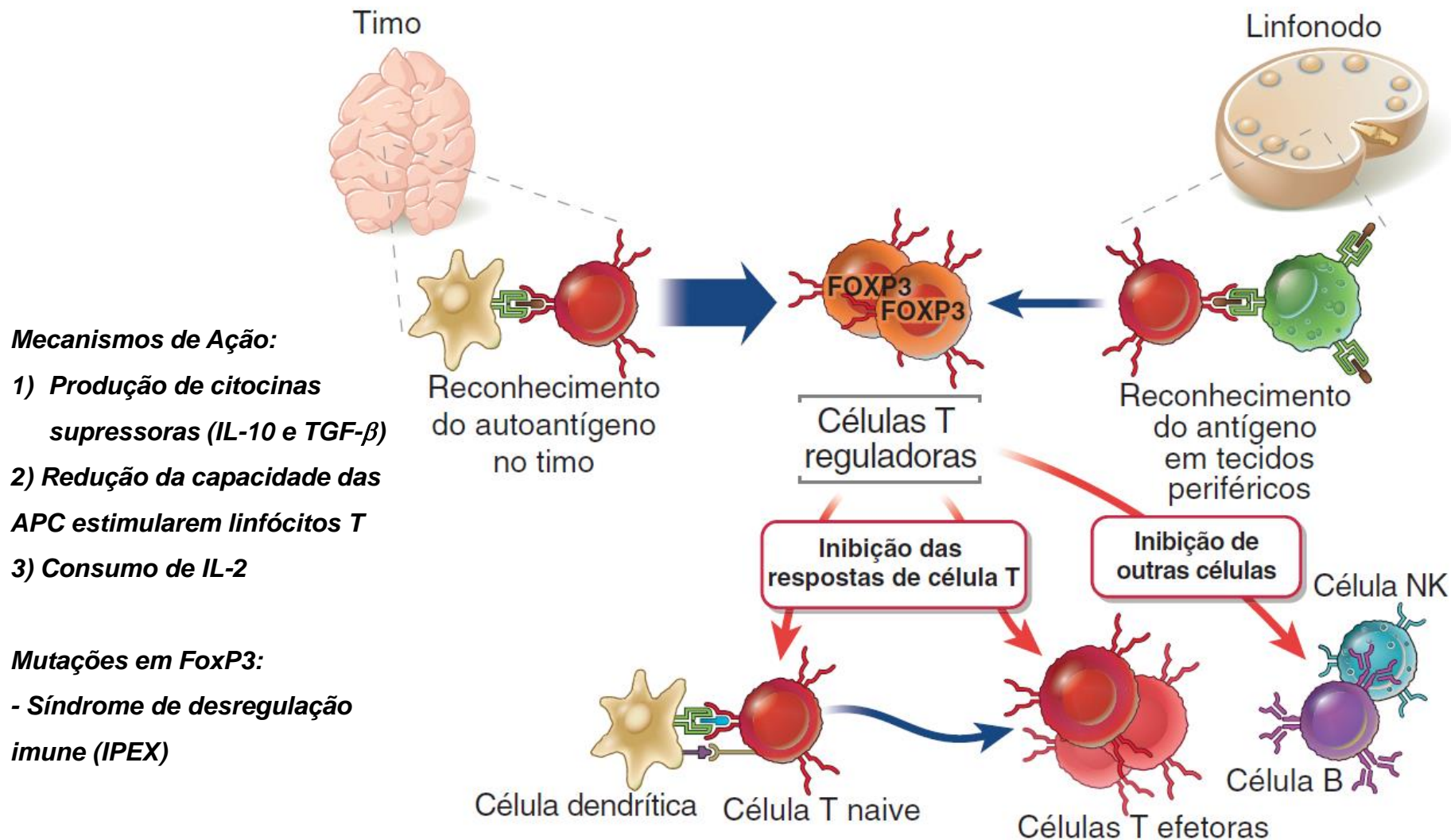


**PD-L1/PD-1**  
Inibição da  
ativação  
de CTL:  
crescimento  
tumoral

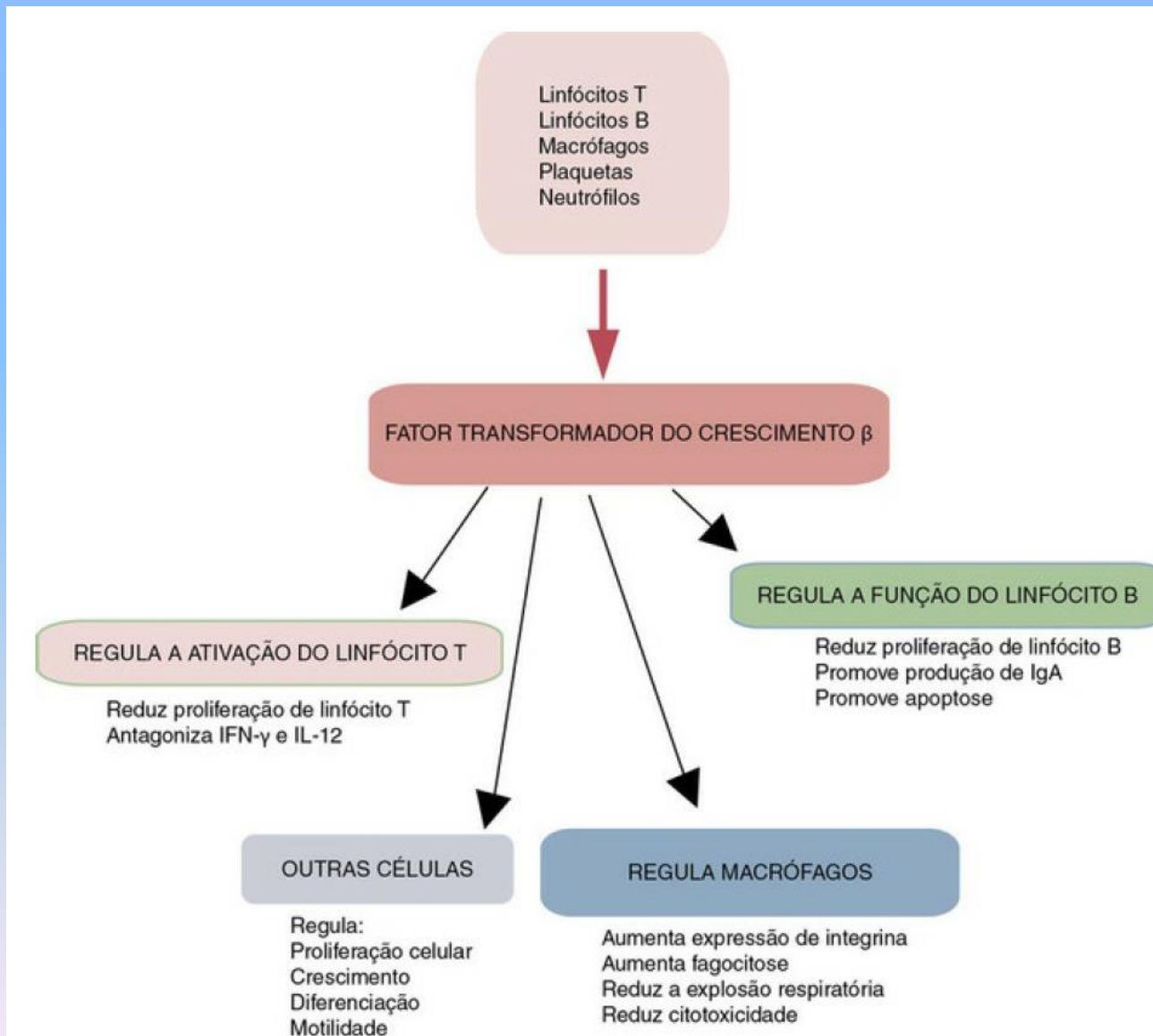


**Bloqueio de**  
**PD-L1/PD-1:**  
ativação de  
CTL, destruição  
das células  
tumerais

# Células T reguladoras Naturais

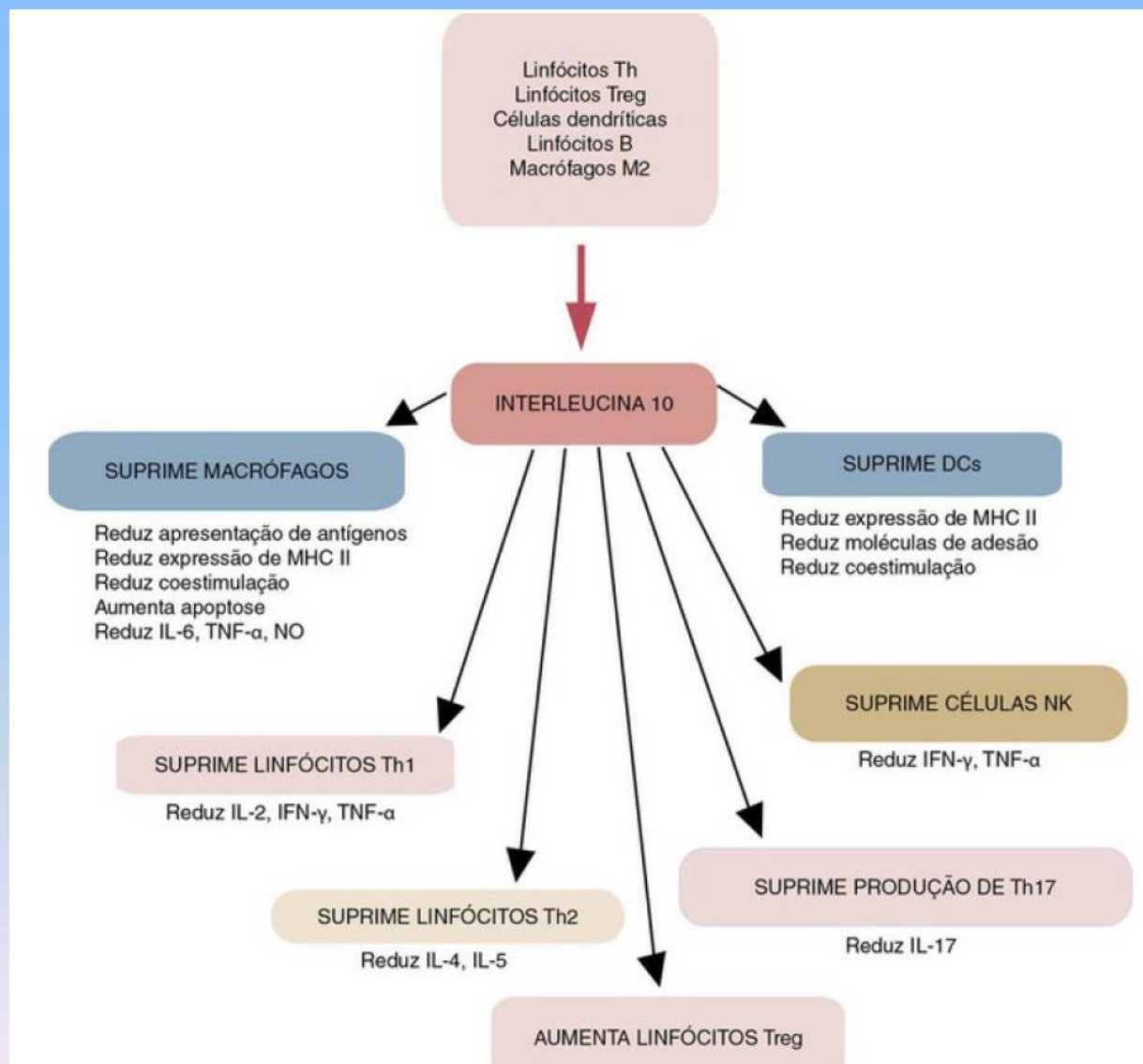


# ***TGF- $\beta$ : citocina reguladora***

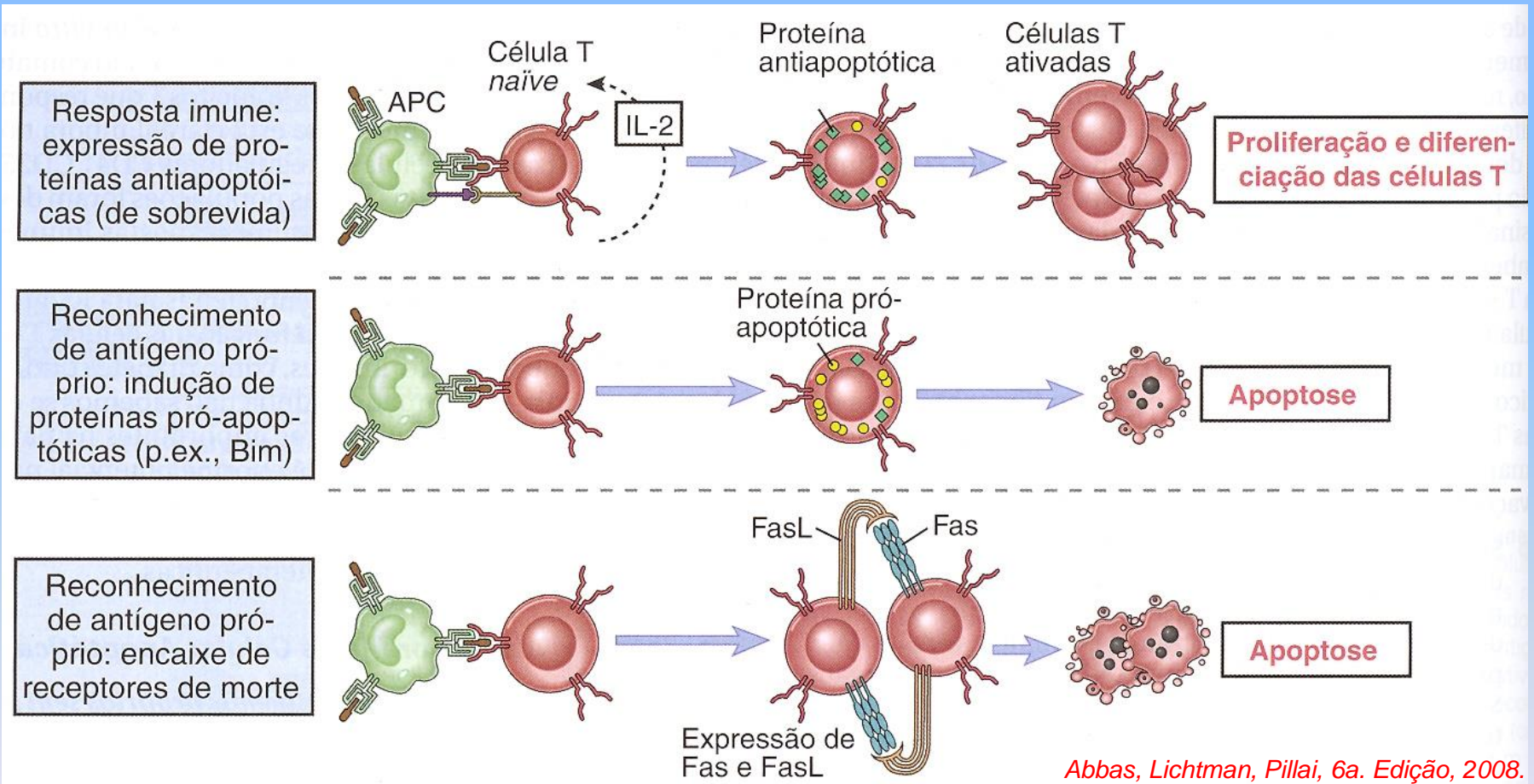




# IL-10: citocina reguladora

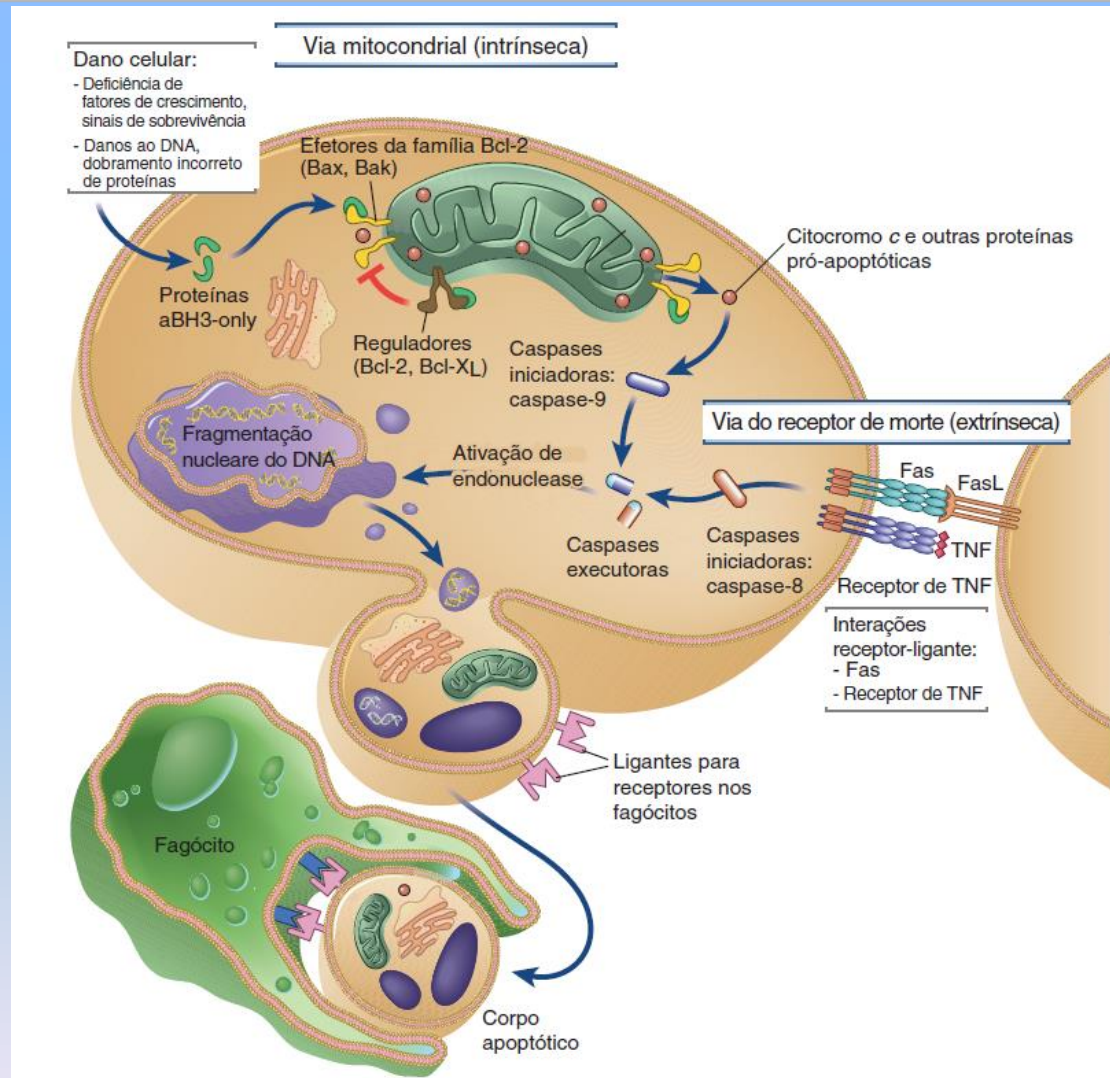


# Tolerância Periférica: Apoptose





# Tolerância Periférica: Apoptose



**Defeitos em Fas/FasL ou outros genes da via de morte:**

**- Síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS)**

# **Regulação da Sobrevivência Celular: Fas (CD95) e FasL (CD95L)**

**Camundongos nocautes do gene  
Fas: lymphoproliferation (lpr)**

**+/+**

**Camundongos nocaute do gene  
FasL: generalized  
lymphoproliferative disease (gld)**

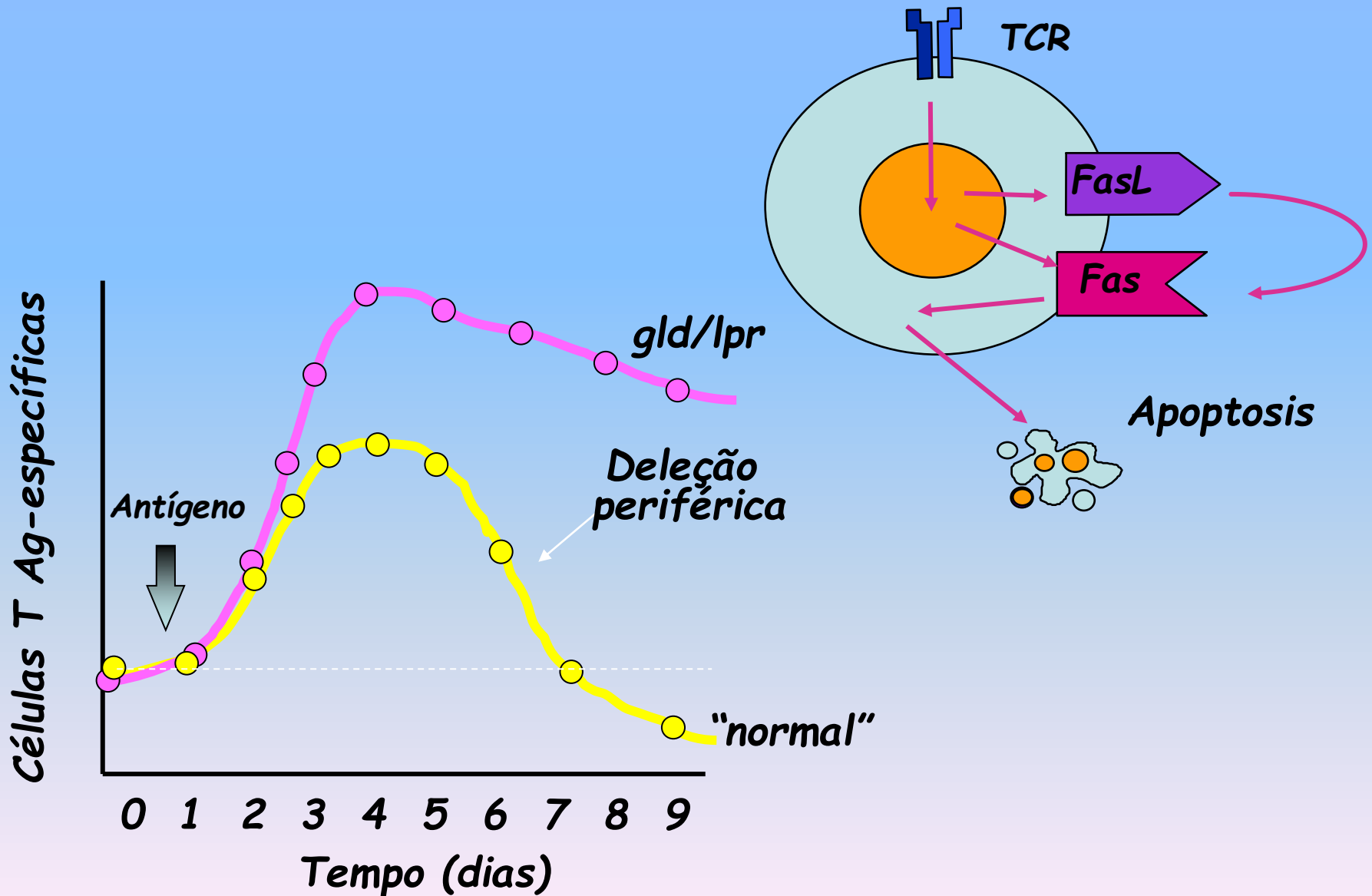
**+/-**

**-/-**

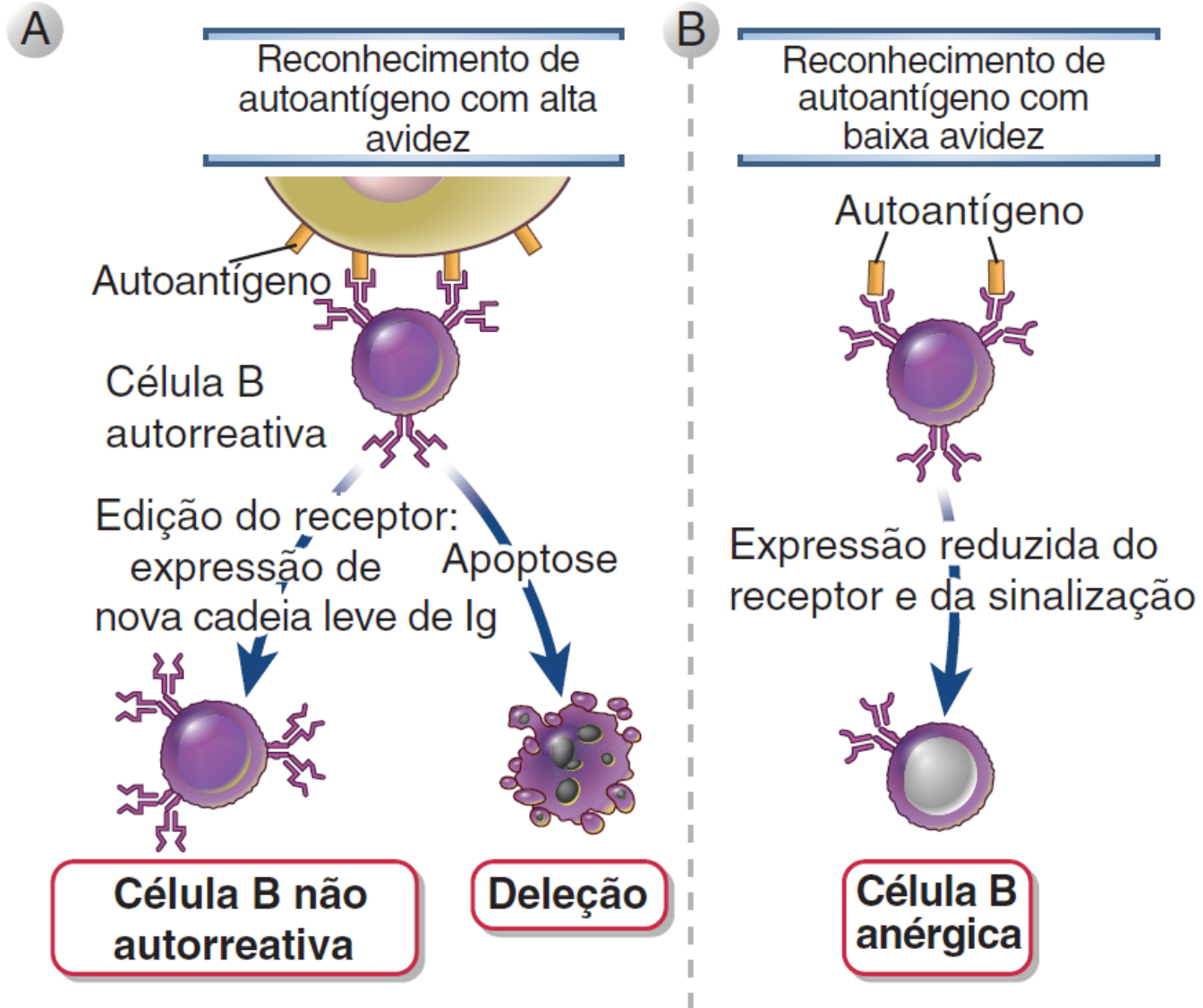


**Baço Linfonodos**

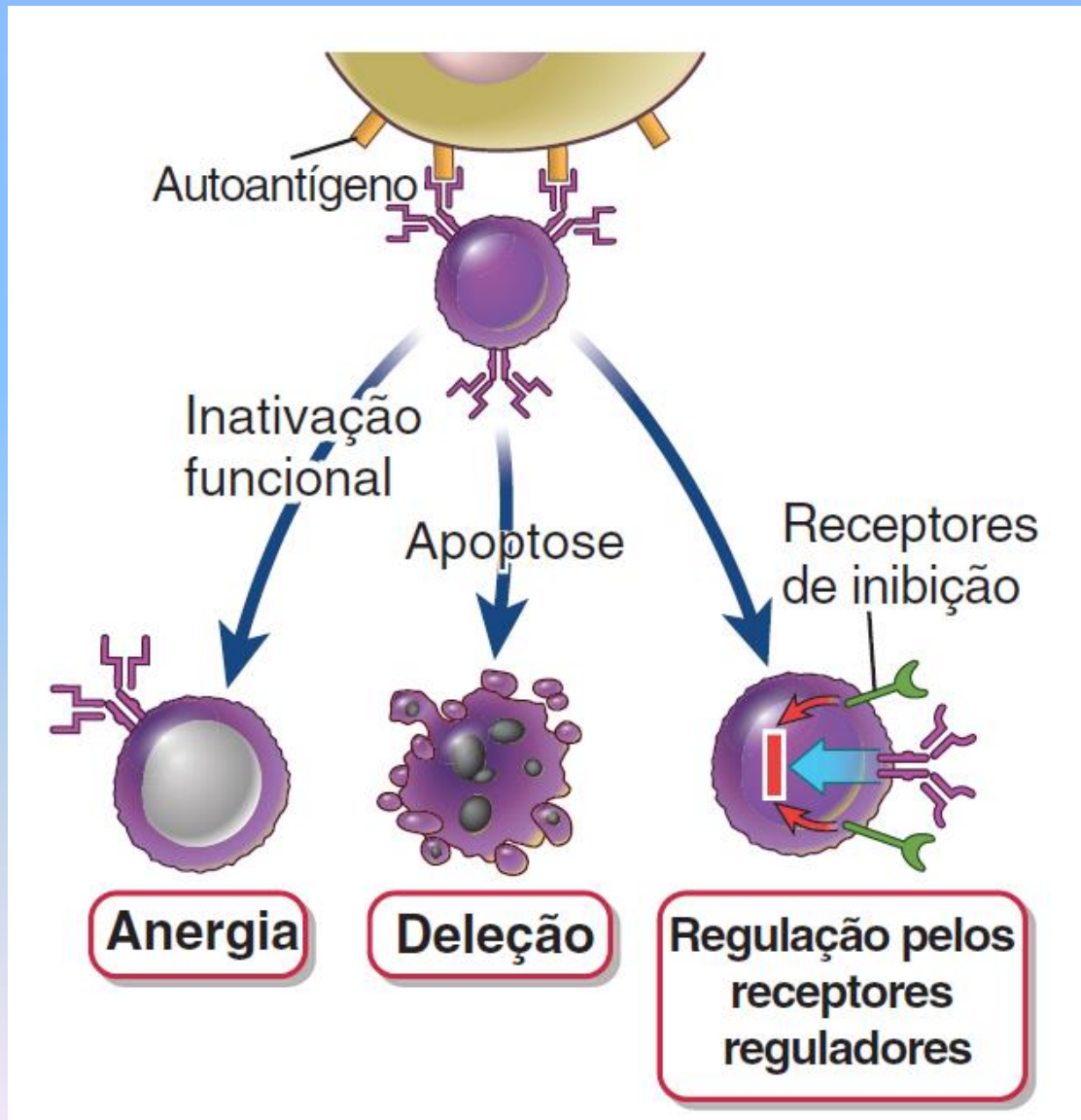
# Regulação: Morte Celular Induzida por Ativação (AICD)



# Tolerância Central de Células B



# Tolerância Periférica de Células B

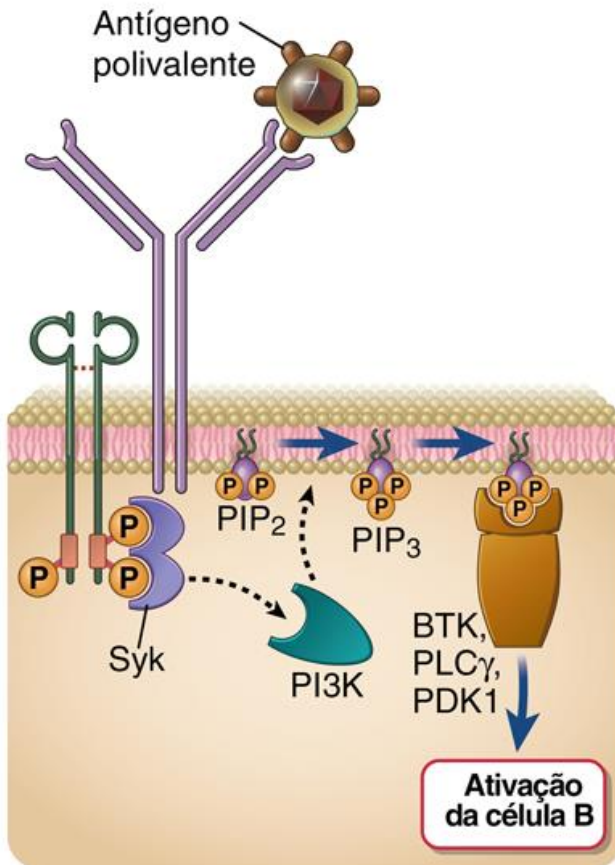




# Regulação por Receptores de Inibição

A

A sinalização do BCR leva à formação de  $PIP_3$  que se liga a outras moléculas sinalizadoras, levando à ativação



B

A fosfatase associada ao receptor Fc, SHIP, converte  $PIP_3$  em  $PIP_2$  no complexo receptor da célula B, bloqueando a sinalização *downstream*

